



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

20 juillet 2011

Examen du dossier de la spécialité inscrite pour une durée de 5 ans à compter du 15 février 2006 (JO du 20 décembre 2005).

TOBI 300 mg/5 ml, solution pour inhalation par nébuliseur
B/56 ampoules polyéthylène de 5 ml (CIP : 365 723-2)

Laboratoire NOVARTIS PHARMA S.A.S.

Tobramycine

Code ATC : J01GB01 (antibiotique de la classe des aminosides)

Liste I

Médicament soumis à prescription initiale hospitalière semestrielle.
Renouvellement non restreint.

Date de l'AMM : 21 novembre 2000 (procédure de reconnaissance mutuelle).

Motif de la demande : renouvellement de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux.

Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique

Caractéristiques du médicament

Indication thérapeutique :

«Traitement au long cours des infections pulmonaires chroniques dues à *Pseudomonas aeruginosa* chez les patients atteints de mucoviscidose âgés de 6 ans et plus.

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.»

Posologie : cf. RCP.

Données de vente

Du fait de ses conditions de prescription (médicament soumis à prescription initiale hospitalière), la spécialité TOBI n'apparaît pas sur le panel EPPM-IMS Health.

Selon les données du GERS, 4 151 boîtes de 56 ampoules ont été vendues en ville et 13 384 unités communes de dispensation (ampoules) à l'hôpital sur l'année 2010.

Actualisation des données cliniques

Efficacité

Le laboratoire a fourni deux études ayant fait l'objet de publications^{1,2} :

- Une étude ouverte évaluant l'efficacité et la tolérance de deux schémas d'administration (1 cycle de 28 jours de traitement actif suivi de 28 jours sans traitement *versus* 1 cycle de 56 jours de traitement actif) de tobramycine inhalée 300 mg/5 ml deux fois par jour dans le traitement de l'infection précoce à *Pseudomonas aeruginosa* (PA) chez 88 patients atteints de mucoviscidose âgés de 6 mois ou plus.

Cette étude ne peut cependant pas être retenue dans le cadre de cette réévaluation car la population incluse (première infection à PA ou infection après au moins un an de cultures négatives à PA en l'absence de traitement anti-pseudomonal) ne correspond pas à celle de l'AMM actuelle (patients présentant des infections pulmonaires chroniques dues à PA).

- Une étude non comparative évaluant les propriétés anti-inflammatoires (concentration en IL-8, IL-6 et TNF α dans les expectorations) de l'administration intermittente de tobramycine inhalée chez 20 patients atteints de mucoviscidose et colonisés par *Pseudomonas aeruginosa*.

Cette étude ne peut également pas être retenue dans le cadre de cette réévaluation.

Tolérance

Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSURs).

Aucune modification du RCP concernant les effets indésirables, les précautions d'emploi ou les contre-indications n'a été réalisée depuis l'avis précédent.

Au total, ces données ne donnent pas lieu à une modification des conclusions de l'avis précédent de la Commission de la transparence du 2 mars 2005³.

¹ Ratjen F. *et al.* Treatment of early *Pseudomonas aeruginosa* infection in patients with cystic fibrosis: the ELITE trial. *Thorax* 2010;65:286-291. Published Online First: 8 December 2009

² Husson MO. Effect of intermittent inhaled tobramycin on sputum cytokine profiles in cystic fibrosis. *J Antimicrob Chemother* 2005;56:247-249.

³ Avis d'inscription de TOBI par la Commission de la transparence du 2 mars 2005.

Réévaluation du service médical rendu

Les infections chroniques à *Pseudomonas aeruginosa* (PA) contribuent au développement d'une insuffisance respiratoire progressive, principale cause de morbidité et de mortalité des patients atteints de mucoviscidose.

L'antibiothérapie est un traitement qui vise à diminuer l'inoculum bactérien, espacer les exacerbations et ralentir la dégradation fonctionnelle respiratoire.

Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est important.

TOBI est un médicament de première intention dans le traitement au long cours des infections pulmonaires chroniques dues à PA chez les patients atteints de mucoviscidose âgés de 6 ans et plus.

Il existe une alternative thérapeutique à cette spécialité (Colistine).

Place dans la stratégie thérapeutique^{4,5,6} :

Le traitement d'une primo-colonisation à PA nécessite l'association d'antibiotiques bactéricides par voie IV (bêta-lactamine + aminoside), suivie ou non d'un traitement par antibiotiques inhalés. L'association ciprofloxacine per os et aérosols de colistine est également proposée.

Dans l'infection chronique à PA, il importe de traiter les poussées de surinfection, le plus souvent par bithérapie associant une bêta-lactamine anti-pyocyanique à un aminoside par voie IV. Le choix des antibiotiques est fonction du dernier antibiogramme et des réponses thérapeutiques antérieures.

En cas de souches multirésistantes, une trithérapie associant la ciprofloxacine per os à la bithérapie peut être utilisée. La colistine par voie IV reste un choix possible dans cette situation.

Le bénéfice de l'antibiothérapie inhalée en traitement systématique programmé de l'infection bronchique chronique à PA est confirmé. L'intérêt de ce traitement d'entretien est de délivrer directement les antibiotiques au site de l'infection endobronchique et de diminuer la toxicité en minimisant l'absorption systémique. La tobramycine ou la colistine par voie inhalée sont utilisées.

Des signes même minimes d'aggravation clinique ou fonctionnelle respiratoire doivent faire recourir à une cure d'antibiotiques IV.

Les cures systématiques IV trimestrielles gardent une place en cas de difficultés d'observance du traitement inhalé ou chez certains patients mieux stabilisés par les cures IV répétées. Le recours à la ciprofloxacine per os en intercure peut être envisagé.

Le service médical rendu **reste important** dans l'indication de l'AMM.

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

Conditionnement : adapté aux conditions de prescription

Taux de remboursement : 65%

⁴ ANAES – Conférence de consensus. Prise en charge du patient atteint de mucoviscidose. 18 – 19 novembre 2002. Palais du Luxembourg – Paris. <http://www.anaes.fr>.

⁵ Guide Affection Longue Durée. Mucoviscidose Protocole National de Diagnostic et de Soins pour la une maladie rare. HAS, Novembre 2006.

⁶ Flume P.A., et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: chronic medications for maintenance of lung health. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2007;176(10):957–969